

ノート

SARS-CoV-2 (オミクロン株) のゲノム分子疫学解析 (2022 年 1 月～2022 年 10 月) -三重県-

An epidemiological study of the SARS-CoV-2(Omicron variant) genome
-Mie Prefecture, Japan- (January 2022 - October 2022)

矢野拓弥, 北浦伸浩, 中井康博

Takuya YANO, Nobuhiro KITAURA and Yasuhiro NAKAI

キーワード: 新型コロナウイルス, SARS-CoV-2, ゲノム解析, NGS, オミクロン株

国内第 6 波～第 7 波の流行に関与した Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の変異株であるオミクロン株等のゲノム系統別の動向監視調査を実施した。調査期間中のゲノム系統分類はオミクロン株の BA.1 系統 (1,352 件), BA.2 系統 (1,097 件), BA.4 系統 (2 件), BA.5 系統 (926 件) およびデルタ株 (20 件) であった。流行の主流となったオミクロン株流行像は, 2022 年 1 月から感染者が増加し, 本格的に国内第 6 波の流行が開始した。月別の流行系統の内訳は, 2022 年 1 月～3 月はオミクロン株の派生株である BA.1 系統が主流であった。しかし, 2022 年 2 月以降, BA.1 系統と並行して, BA.2 系統が徐々に増加し, 同年 3 月～4 月に BA.1 系統から BA.2 系統への置き換わりが急速に進展し, 以降は BA.2 系統が主流となった。

2022 年 6 月以降は, 国内第 7 波の流行に関与した新たな系統である BA.5 系統が検出されはじめ, 同年 7 月～8 月に BA.2 系統から BA.5 系統への流行シフトがみられ, 以降は BA.5 系統が主流となった。第 6 波から第 7 波に主流流行した BA.1 系統, BA.2 系統および BA.5 系統は, 各々の系統で複数の亜系統が流行に関与し, 遺伝子的に多様化の傾向がみられた。

はじめに

2019 年 12 月以降に中国 (武漢市) から感染拡大に至った Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) は, 2020 年 1 月には, 日本国内においても SARS-CoV-2 感染者が確認された¹⁻³⁾。本県においても SARS-CoV-2 陽性者は 2020 年 1 月下旬に県内で初めて確認され⁴⁾, 以後, 国内外問わず, 世界的な流行⁵⁻⁷⁾となった。各国で状況に応じた様々な感染拡大防止の措置がなされてきたが, 我が国では感染拡大抑制対策の 1 つとして, 2020 年の SARS-CoV-2 流行初期の頃より, 感染クラスターに特有な遺伝子情報およびクラスター間の共通性の解析⁸⁾を行う, いわゆるゲノムサーベイランス体制が構築された。このゲノムサーベイランスにより各々の流行波 (第 1 波～第 7 波) における主流となったウイルス系統や流行の変遷が明確となった。第 1 波は, 武漢由来のウイル

スと欧州由来のウイルス (B.1.1 系統) であったが, その後, 欧州由来のウイルスは D614G 変異⁹⁾を有した。第 2 波 (B.1.1.284 系統), 第 3 波 (B.1.1.214 系統) は国内で持続的な感染拡大によって国内由来の変異を遂げていた。また第 4 波は B.1.1.7 系統 (アルファ株) と R.1 系統, そ

表1 採取月別のSARS-CoV2(オミクロン株等亜系統) 解析状況

| 採取月 | SARS-CoV2(オミクロン株等亜系統) | | | | | 計 |
|-----|-----------------------|------|------|------|------|------|
| | デルタ株 | BA.1 | BA.2 | BA.4 | BA.5 | |
| 1月 | 20 | 420 | | | | 440 |
| 2月 | | 503 | 3 | | | 506 |
| 3月 | | 331 | 95 | | | 426 |
| 4月 | | 96 | 376 | | | 472 |
| 5月 | | 2 | 303 | | | 305 |
| 6月 | | | 150 | | 8 | 158 |
| 7月 | | | 158 | 1 | 314 | 473 |
| 8月 | | | 12 | 1 | 369 | 382 |
| 9月 | | | | | 189 | 189 |
| 10月 | | | | | 46 | 46 |
| 計 | 20 | 1352 | 1097 | 2 | 926 | 3397 |

して第5波はB.1.617.2系統（デルタ株）による流行であった¹⁰⁾。

2021年11月には、南アフリカで新たに複数のアミノ酸変異を伴うSARS-CoV-2変異株（B.1.1.529系統）の検出例が報告^{11,12)}された。

本県においても2021年12月末に海外渡航歴のある患者よりB.1.1.529（オミクロン系統）が県内で初めて検出され¹³⁾、その後、第6波および第7波の国内流行に至った。

そこで2022年1月～10月に当所で検出されたSARS-CoV-2について、Next Generation Sequencer(NGS)を用いてゲノム系統解析を実施し、第6波および第7波の主流ウイルスとなったオミクロン株等のゲノム系統別の動向監視調査を実施したので、その詳細を報告する。

対象と方法

1. 調査対象

2022年1月～2022年10月に新型コロナウイルス行政検査において、SARS-CoV-2陽性となった患者検体（鼻咽頭拭い液、唾液等）を用いてゲノム解析を実施した3,397件を調査対象とした。第6波～第7波の流行に該当する採取月別の対象者数の内訳は、2022年1月440件、2月506件、3月426件、4月472件、5月305件、6月158件、7月473件、8月382件、9月189件、10月46件である。

SARS-CoV-2陽性者の検体は、新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領に基づき採取され、医療機関において記入された調査票（患者情報）の使用にあたっては、倫理的配慮として、個人情報保護などに留意し実施した。

2. SARS-CoV-2の全長塩基配列解析

SARS-CoV-2陽性者の臨床検体からのウイルスRNA抽出には、QIAamp Viral RNA mini Kit（QIAGEN）およびMagMAX™ Viral/Pathogen II（MVP II）Nucleic Acid Isolation Kit（Thermo Fisher Scientific）を用いた。

SARS-CoV-2のゲノム解析には、糸川らの新型コロナウイルスのゲノム解析プロトコル¹⁴⁾に従い、NGSライブラリー調製を実施した。得られた全長塩基配列を用いて、本ウイルスの系統分類およびハプロタイプ・ネットワーク図の作成を実施し遺伝子情報の共通性を解析した。

結果

1. SARS-CoV-2系統分類別検出数

SARS-CoV-2陽性者3,397件のゲノム解析結果を示した（表1）。オミクロン株のゲノム系統分類の内訳数はBA.1系統（1,352件）、BA.2系統（1,097件）、BA.4系統（2件）、BA.5系統（926件）であった。なお、調査期間中にデルタ株も20件検出された。

2. 検体採取月別のSARS-CoV-2系統分類

検体採取月別のゲノム系統分類を表1および図1に示した。SARS-CoV-2陽性者の採取月別の系統分類は2022年1月（BA.1系統：420件、デルタ株：20件）、2月（BA.1系統：503件、BA.2系統：3件）、3月（BA.1系統：331件、BA.2系統：95件）、4月（BA.1系統：96件、BA.2系統：376件）、5月（BA.1系統：2件、BA.2系統：303件）、6月（BA.2系統：150件、BA.5系統：8件）、7月（BA.2系統：158件、BA.4系統：1件、BA.5系統：314件）、8月（BA.2系統：12件、BA.4系統：1件、BA.5系統：369件）、9月（BA.5系統：189件）、10月（BA.5系統：46件）であった。

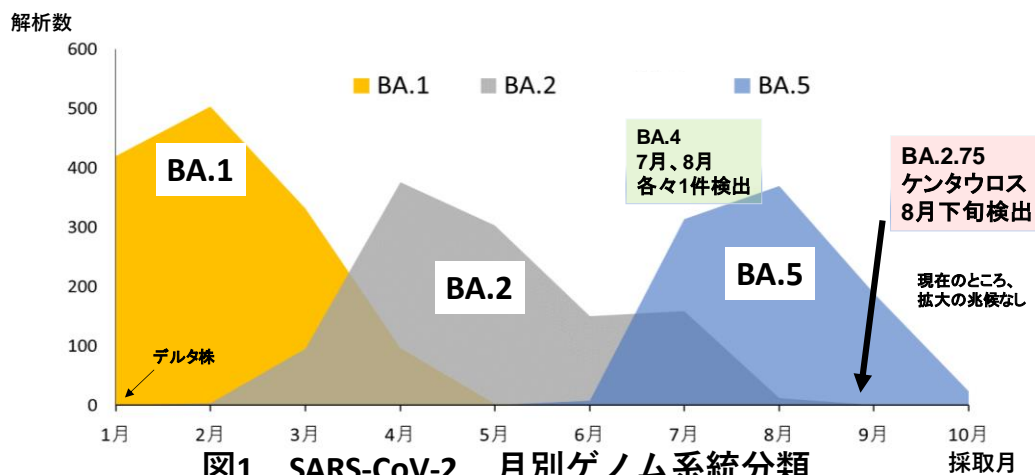
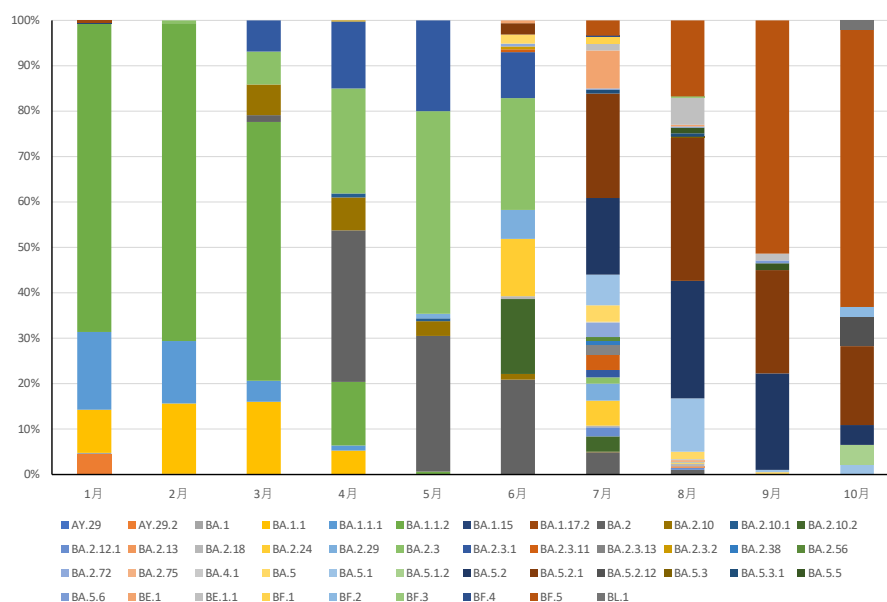


図1 SARS-CoV-2 月別ゲノム系統分類
(2022年1月～2022年10月)



※一部デルタ株含む

図2 SARS-CoV-2(オミクロン株等) 月別 亜系統分類

3. 流行波別の採取月別ゲノム系統割合

SARS-CoV-2陽性者について、流行波別（第6波および第7波）における採取月別のゲノム系統割合を以下に示す。

1.1 第6波（BA.1, BA.2系統）

2022年1月以降の第6波のオミクロン株（デルタ株含む）の検体採取月別の系統割合は、2022年1月（BA.1：95.5%，デルタ株：4.5%）、2月（BA.1：99.4%，BA.2：0.6%）、3月（BA.1：77.7%，BA.2：22.3%）、4月（BA.1：20.3%，BA.2：79.7%）、5月（BA.1：0.7%，BA.2：99.3%）、6月（BA.2：94.9%，BA.5：5.1%）であった。

1.2 第7波（BA.2, BA.4, BA.5系統）

2022年7月以降の第7波のオミクロン株における検体採取月別の系統割合は、2022年7月（BA.2：33.4%，BA.4：0.2%，BA.5：66.4%）、8月（BA.2：3.1%，BA.4：0.3%，BA.5：96.6%）、9月（BA.5：100%）、10月（BA.5：100%）であった。

4. 検体採取月別のオミクロン株の亜系統分類

採取月別のオミクロン株の亜系統分類（図2）およびゲノムネットワーク解析図（図3）に示した。

BA.1 系統は、BA.1.1, BA.1.1.1, BA.1.1.2 等が検出された。

BA.2 系統は BA.2.2.4, BA.2.3, BA.2.3.1, BA.2.10, BA.2.10.1, BA.2.10.2, BA.2.12.1, BA.2.13, BA.2.75, BA.2.3, BA.2.3.1 等の新たな派生がみられた。

BA.5 系統は BA.5.1, BA.5.2, BA.5.2.1, BA.5.2.12, BA.5.2.3, BE.1, BE.1.1, BF.1, BF.2, BF.3, BF.4, BF.5 等、複数の亜系統が確認された。なお BE, BF は BA.5 の派生株に分類される。

考察

国内において2022年1月以降、オミクロン株による第6波の流行が本格的に開始した。その後、陽性者数は2022年5月～6月に、一旦、減少傾向を示したが、2022年夏季に再び増加し、第7波の流行に至った¹⁵⁾。本調査では、本県における第6波～第7波の流行に関与したオミクロン株等のゲノム系統分類調査を継続的に行い、その動向把握に努めた。

本調査期間中に検出されたオミクロン株のゲノム系統はBA.1系統, BA.2系統, BA.4系統, BA.5系統であった。採取月別の系統分類では2022年1月～3月はオミクロン株の派生株であるBA.1系統が主流であったが、2022年2月以降、BA.1の流行に並行して、BA.2系統が徐々に増加し、同年3月～4月にBA.1系統からBA.2系統への置き換わりが急速に進展した。以降はBA.2系統が主流となり、この流行ウイルスのシフトチェンジが、流行の期間の延長等に影響

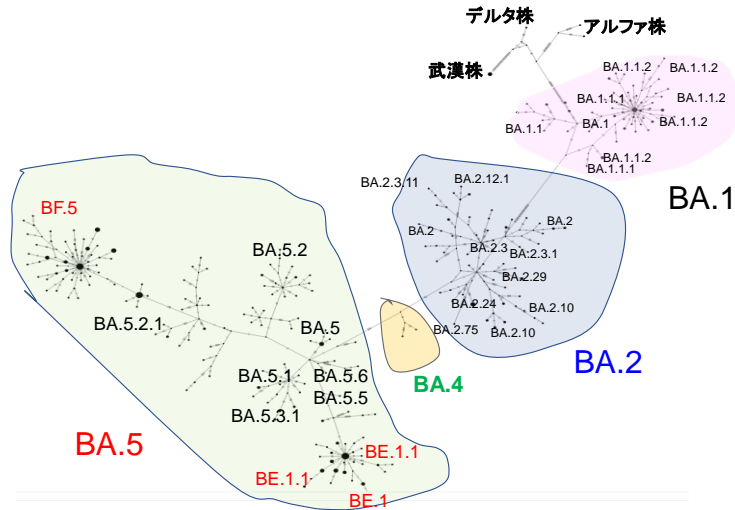


図3 SARS-CoV-2 オミクロン株等 ゲノムネットワーク解析図
(2022年2月～2022年10月)

したものと考えられた。

2022年6月には、第7波の流行に関与した新たな系統であるBA.5系統が検出されはじめ、同年7月～8月にBA.2系統からBA.5系統への置き換わりがみられ、同年9月以降はBA.5系統が主流となった。夏季后半から秋季にかけて、陽性者は減少傾向を示していたが、同年10月以降は減少傾向から増加に転じ、間髪なく第8波の流行へ向かった。また、次期流行ウイルスの候補として懸念されていたBA.2.75系統（俗称；ケンタウロス）が2022年8月下旬に小児患者から1件検出された。その後は、同年11月に同系統の亜種が2例検出¹⁶⁾され、現時点では流行拡大の兆候はないものの、その動向には注意深い監視が必要である。なお、他の系統は散发例であるがBA.4系統が、2022年夏季に2件検出されているがBA.2.75系統と同様に、現在、感染拡大の兆候は確認されていない。

第6波から第7波に主流化したオミクロン株から派生した系統であるBA.1、BA.2およびBA.5系統は、各々の系統で複数の亜系統が存在し流行に関与しており、遺伝子的に多様化の傾向がみられた。今後においても、感染者の増加とともに、同様に多様化の傾向が継続するものと考えられる。

今後は、BA.5派生株とは異なる新たな系統による流行や組換え体ウイルス^{17,18)}の蔓延が懸念されるなかで、本県においても、既に組換え体ウイルスやBA.5系統の派生株であるBQ系統が、複数検出¹⁶⁾され始め、ゲノムサーベイランスによる動向監視の強化が必要と考える。

2022年11月には全国的にSARS-CoV-2陽性者数の増加が継続しており、今後、社会経済活

動の活発化による接触機会の増加等が、新型コロナウイルスのみならず季節性インフルエンザとの同時流行を含め、感染状況に与える影響が示唆¹⁹⁾されており、感染防止対策が必要であると思われる。

これまでに本ゲノムサーベイランスでは、SARS-CoV-2による感染クラスターの発生源の特定と濃厚接触者の追跡や変異ウイルス（アルファ株、デルタ株、オミクロン株）および、その亜系統の動向把握を行い感染拡大抑制対策や移動制限の緩和等の指標として活用されてきた。今後においてもゲノム系統把握や新たな変異株の出現とその流入状況に関する追跡は、本ウイルスの公衆衛生上のリスク把握するため重要であると考えられる。

謝 辞

SARS-CoV-2のゲノム解析に関して、情報提供して頂きました国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの諸先生方に感謝いたします。新型コロナウイルス感染症に対する積極的疫学調査において検体採取を担当された医療機関の諸先生方、保健所等の関係各位にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：日本国内の新型コロナウイルス感染症第一例を契機に検知された中国武漢市における市中感染の発生，病原微生物検出情報，**41**，143-144(2020)。
- 2) 国立感染症研究所：国内で報告された新型コロナウイルス感染症確定例12例の記述疫

- 学(2020年2月3日現在), 病原微生物検出情報, **41**, 48-49(2020).
- 3) 国立感染症研究所: 国内初の新型コロナウイルスのヒト-ヒト感染事例, 病原微生物検出情報, **41**, 63-64(2020).
 - 4) 厚生労働省: 新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について(10例目)
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09236.html (2021.11.13 access)
 - 5) Holshue M. L, DeBolt C, Lindquist S, et al: First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, *N. Engl. J. Med.*, **382**, 929-936 (2020).
 - 6) Florian Götzinger, Begoña Santiago-García, Antoni Noguera-Julián, et al: COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study, *Lancet Child Adolesc Health*, **4**(9):653-661 (2020).
 - 7) 国立感染症研究所: 海外における COVID-19 の流行状況について(2020年6月4日時点), 病原微生物検出情報, **41**, 105-106(2020).
 - 8) 関塚剛史, 糸川健太郎, 谷津弘仁 他: 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査(2020年10月26日現在), 病原微生物検出情報, **42**, 14-17(2021).
 - 9) 矢野 拓弥, 永井 佑樹, 楠原 一, 他: 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)におけるアミノ酸変異(D614G)を有するウイルスの動向について-三重県-(2020年1月~2020年9月), 三重保環研年報, **22**(通巻第65号), 57-62 (2020).
 - 10) 矢野拓弥, 北浦伸浩, 中井康博: 三重県における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のゲノム分子疫学調査(2020年1月~2021年10月), 三重保環研年報, **23**(通巻第66号), 48-52 (2021).
 - 11) 国立感染症研究所: SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統について(第1報)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10790-cepr-b11529-1.html>(2022.11.10 access)
 - 12) 国立感染症研究所: SARS-CoV-2の変異株 B.1.1.529系統について(第2報)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10792-cepr-b11529-2.html>(2022.11.10 access)
 - 13) 厚生労働省: オミクロン株の国内発生状況について,
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23133.html(2022.11.10 access)
 - 14) 糸川健太郎, 関塚剛史, 橋野正紀 他: 新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル Qiagen 社 QiaSEQ FX 編- version 1.4 (2022/01/22)
https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV2_genome_analysis_manual_QIASEQFX_ver_1_2_211006.pdf(2022.11.10 access)
 - 15) 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報: 発生動向の状況把握,
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10754-2021-41-10-11-10-17-10-19.html>(2022.11.24 access)
 - 16) 新型コロナウイルス感染症(変異株)の確認状況-三重県,
https://www.pref.mie.lg.jp/YAKUMUS/HP/m0068000066_00048.htm(2022.11.23 access)
 - 17) 安達啓一, 鈴木雅和, 宮本真由歌 他: BA.5系統とBA.2系統の組換え体と推察された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)株の検出について, 病原微生物検出情報, **43**, 240-241(2022). (2022.11.15 access)
 - 18) 国立感染症研究所: 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異株について (第21報)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/11572-sars-cov-2-21.html>(2022.11.15 access)
 - 19) 新型コロナウイルス感染症の直近の感染状況等(2022年11月22日現在),
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/11644-covid19-ab107th.html>(2022.11.27 access)